

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND#2 AT
11/15/94**Bescheinigung**

Die Merck Patent GmbH in 64293 Darmstadt hat eine
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Piperidine und Piperazine"

am 30. September 1993 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die
Symbole C 07 D 405/12, C 07 D 405/14, A 61 K 31/495 und
A 61 K 31/445 der Internationalen Patentklassifikation
erhalten.

München, den 15. April 1994
Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag

Röske

: P 43 33 254.4

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung**

64271 Darmstadt

Piperidine und Piperazine

Piperidine und Piperazine

Die Erfindung betrifft neue Piperidin- und Piperazinderivate der Formel I

5



worin

10

Ind einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach durch OH, OA, CN, Hal, COR² oder CH₂R² substituierten Indol-3-yl-rest,

R¹ unsubstituiertes oder einfach durch CN, CH₂OH, CH₂OA oder COR² substituiertes Benzofuran-5-yl bzw. 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl, Chroman-6-yl, Chroman-4-on-6-yl, 3-Chromen-6-yl oder Chromen-4-on-6-yl,

15

Q C_mH_{2m},

20

Z N oder CR³,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

25

R² OH, OA, NH₂, NHA oder NA₂,

R³ H, OH oder OA und

30

m 2, 3 oder 4

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

35

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. So zeigen sie insbesondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5-HT_{1A}-agonistische und 5-HT-Reuptake hemmende Wirkungen. Die Verbindungen zeigen ferner serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften. Sie hemmen die Bindung von
10 tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155). Außerdem treten Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HTP-Akkumulation in N. raphe auf (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41). Weiterhin treten analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auf; so
15 wird bei kathetertragenden wachen, spontan hypertonen Ratten (Stamm SHR/ Okamoto/NIH-MO-CHB-Kisslegg; Methode vgl. Weeks und Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646-648) der direkt gemessene Blutdruck nach peroraler Gabe der Verbindungen gesenkt. Ebenso eignen sie sich zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkt-
20 geschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze können daher als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika und/oder Antihypertonika und
25 auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind die Piperidin- und Piperazinderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
30

Der Rest A bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere 1 oder 2 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, ferner auch Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner
35 auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy

oder tert.-Butoxy. NHA ist vorzugsweise Methylamino, ferner Ethylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, Isobutylamino, sek.-Butylamino oder tert.-Butylamino. NA₂ bedeutet vorzugsweise Dimethylamino, ferner N-Ethyl-N-methylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino oder Di-n-butylamino.

Analog bedeutet CO-NHA vorzugsweise N-Methylcarbamoyl oder N-Ethylcarbamoyl; CO-NA₂ vorzugsweise N,N-Dimethylcarbamoyl oder N,N-Diethylcarbamoyl.

Der Rest Ind bedeutet einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch einen der angegebenen Reste substituierten Indol-3-ylrest. Vorzugsweise ist er in 5-Stellung, ferner auch in der 4-, 6- oder 7-Stellung substituiert. Weiterhin ist eine Substitution in 1- oder 2-Stellung möglich. Bevorzugte Substituenten am Indol-3-ylrest sind OH, OA, CN, CONH₂, CH₂OH, aber auch CO₂H, F, Cl, Br, I, CH₂NH₂, CONHA oder CONA₂, wobei A bevorzugt Methyl oder Ethyl entspricht.

Der Rest R¹ bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach durch -CH₂OH, -CONH₂, -CO₂A oder -CO₂NHA substituiertes Benzofuran-5-yl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl, Chroman-6-yl oder Chromen-4-on-6-yl.

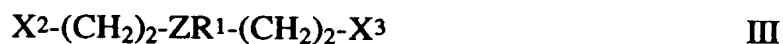
Q ist vorzugsweise -(CH₂)₄-, aber auch -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-, während Z bevorzugt -N-, -C(OH)- oder -CH- bedeutet.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen, insbesondere der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste und Parameter die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- in Ia Ind einen in 5-Stellung durch OH oder OA substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
- 5 in Ib Ind einen in 5-Stellung durch CONH₂ oder durch CN substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet;
- in Ic Z gleich N ist und R¹ substituiertes oder unsubstituiertes Benzofuran-5-yl bedeutet;
- 10 in Id Z gleich -C(OH)- ist und R¹ substituiertes oder unsubstituiertes Benzofuran-5-yl bedeutet;
- in Ie Z gleich N ist und R¹ 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl bedeutet;
- 15 in If Z gleich N ist und R¹ Chroman-6-yl bedeutet;
- in Ig Z gleich N ist und R¹ Chromen-4-on-6-yl bedeutet.
- 20 Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Teilformeln Ih sowie Iah bis Igh, die den Teilformeln I sowie Ia bis Ig entsprechen, worin jedoch zusätzlich
- 25 Q $-(CH_2)_4-$ bedeutet.
- 30 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten der Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II
- Ind-Q-X¹ II
- 35 worin
- X¹ X oder NH₂ und

X Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten und

5 Ind und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



10 worin

X^2 und X^3 gleich oder verschieden sein können und, falls $X^1 = NH_2$ ist, jeweils X, andernfalls zusammen NH bedeuten und

15 Z und R^1 die angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt

20 oder daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Z gleich N ist, eine Verbindung der Formel IV



worin

25 X, Q und Ind die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



30 worin

R^1 die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt
35

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindungen(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt

5

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt.

10

und/oder daß man gegebenenfalls eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine Gruppe Ind und/oder eine Gruppe Ar in eine andere Gruppe Ind und/oder Ar umwandelt und/oder daß man eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.

15

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; DE-OS 41 01 686) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20

25

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

30

In den Verbindungen der Formel II ist X^1 vorzugsweise X; dementsprechend sind in den Verbindungen der Formel III X^2 und X^3 vorzugsweise zusammen NH. Der Rest X ist vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy).

35

Dementsprechend sind die Indolderivate der Formel I insbesondere durch Umsetzung von Verbindungen der Formel Ind-Q-Cl oder Ind-Q-Br mit Piperidin/Piperazinderivaten der Formel III, worin X^2 und X^3 zusammen eine NH-Gruppe bedeuten (nachstehend als IIIa bezeichnet) erhältlich.

5

Die Verbindungen der Formel II und insbesondere III sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

10

Primäre Alkohole der Formel Ind-Q-OH sind z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren oder ihrer Ester erhältlich. Behandeln mit Thionylchlorid, Bromwasserstoff, Phosphortribromid oder ähnlichen Halogenverbindungen liefert die entsprechenden Halogenide der Formel Ind-Q-Hal. Die entsprechenden Sulfonyloxyverbindungen sind erhältlich aus den Alkoholen Ind-Q-OH durch Umsetzung mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden.

15

20

Die Iodverbindungen der Formel Ind-Q-I sind z.B. durch Einwirkung von Kaliumiodid auf die zugehörigen p-Toluolsulfonsäureester erhältlich. Die Amine der Formel Ind-Q-NH₂ sind z.B. aus den Halogeniden mit Phthalimidkalium oder durch Reduktion der entsprechenden Nitrile herstellbar.

25

30

Die Piperazinderivate IIIa sind größtenteils bekannt und z.B. erhältlich durch Umsetzung von Bis-(2-chlorethyl)-amin oder Bis-(2-chlorethyl)-ammoniumchlorid mit 5-Amino-benzofuran, 2,3-Dihydro-5-aminobenzofuran, 6-Aminochroman oder 6-Amino-chromen-4-on oder einem entsprechend substituierten Derivat der genannten Verbindungen. Verbindungen der Formel III (X^2 und X^3 = jeweils X) sind z.B. herstellbar durch Reduktion von Diestern der Formel AlkylOOC-CH₂-Zr¹-CH₂-COOalkyl zu Verbindungen der Formel HO-CH₂-CH₂-Zr¹-CH₂-CH₂OH (III, X^2 = X^3 = OH) und gegebenenfalls anschließende Umsetzung mit SOCl₂ bzw. PBr₃.

35

Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Man kann ohne Gegenwart eines Lösungsmittels die Komponenten miteinander verschmelzen, gegebenenfalls im geschlossenen Rohr oder im Autoklaven. Es

ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente Ind-Q-NH₂ bzw. des Piperidin- oder Piperazinderivates der Formel IIIa kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

Ferner ist es möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man eine Verbindung der Formel Ind-Q-N(CH₂-CH₂-X)₂ (IV) mit einer Verbindung der Formel R¹-NH₂ (V) umsetzt.

Die Verbindungen der Formeln V sind zum größten Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen können leicht in Analogie zu den bekannten hergestellt werden. Sie lassen sich beispielsweise ausgehend von den entsprechend substituierten Nitroverbindungen durch Reduktion in die Amine der Formel V überführen. Die Verbindungen der Formel IV lassen sich durch Umsetzung von Ind-Q-Cl, Ind-Q-Br oder Ind-Q-I mit sekundären Aminen der Formel HN(CH₂-CH₂-X)₂ herstellen.

Die Umsetzung der Verbindungen IV und V verläuft nach Methoden wie sie für die Alkylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind und bereits oben angegeben werden.

- 5 Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man ein Vorprodukt, das anstelle von Wasserstoffatomen eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindungen(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und +250° in
10 Gegenwart mindestens eines inerten Lösungsmittels.

Reduzierbare (durch Wasserstoff ersetzbare) Gruppen sind insbesondere Sauerstoff in einer Carbonylgruppe, Hydroxyl, Arylsulfonyloxy (z.B. p-Toluolsulfonyloxy), N-Benzolsulfonyl, N-Benzyl oder O-Benzyl.

- 15 Es ist grundsätzlich möglich, Verbindungen, die nur eine, oder solche, die nebeneinander zwei oder mehr der oben angeführten Gruppen bzw. zusätzlichen Bindungen enthalten, reduktiv in eine Verbindung der Formel I überzuführen; dabei können gleichzeitig Substituenten in der Gruppe Ind, die in
20 der Ausgangsverbindung enthalten sind, reduziert werden. Vorzugsweise bedient man sich hierzu des naszierenden Wasserstoffs oder komplexer Metallhydride, ferner der Reduktion nach Wolff-Kishner sowie der Reduktionen mit Wasserstoffgas unter Übergangsmetallkatalyse.

- 25 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Reduktion entsprechen beispielsweise der Formel VI



- 30 worin

Ind' einen Rest Ind, der zusätzlich durch eine Arylsulfonylgruppe oder eine Alkyloxycarbonylgruppe in 1-Stellung substituiert sein kann,

- 5 L Q oder eine dem Rest Q entsprechende Kette, worin jedoch eine oder mehrere -CH₂-Gruppe(n) durch -CO- und/oder ein oder mehrere Wasserstoffatome durch eine oder mehrere OH-Gruppe(n) oder eine Doppelbindung ersetzt sind, bedeuten und
- R¹ die angegebene Bedeutung besitzt

worin jedoch nicht gleichzeitig Ind' = Ind und L = Q sein können.

- 10 In den Verbindungen der Formel VI ist L bevorzugt -CO-(CH₂)_{n-2}-CO- [im einzelnen -COCO-, -COCH₂CO-, -CO-(CH₂)₂-CO-, -CO-(CH₂)₃-CO-], -(CH₂)_{n-1}-CO- [im einzelnen -CH₂-CO-, -CH₂CH₂-CO-, -(CH₂)₃-CO- oder -(CH₂)₄-CO-], ferner z.B. -CO-CH₂CH₂-, -CO-(CH₂)₃-, -CH₂-CO-CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂-CO-CH₂-.

- 15 Verbindungen der Formel VI sind z.B. herstellbar durch Umsetzung von 4-R¹-piperazin oder -piperidin mit einer Verbindung der Formel VII



- 25 R¹, Ind', L und X¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter den Bedingungen, die zuvor für die Umsetzung von II mit III angegeben sind.

- 30 Wird als Reduktionsmittel nascierender Wasserstoff verwendet, so kann man diesen z.B. durch Behandlung von Metallen mit schwachen Säuren oder mit Basen erzeugen. So kann man z.B. ein Gemisch von Zink mit Alkalilauge oder von Eisen mit Essigsäure verwenden. Geeignet ist auch die Verwendung von Natrium oder einem anderen Alkalimetall gelöst in einem Alkohol wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Amyl- oder Isoamylalkohol oder Phenol. Man kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alkalisch-wässriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminiumamalgam in wässrig-alkoholischer oder
- 35

wässriger Lösung sind zur Erzeugung des nascierenden Wasserstoffs geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeführt werden, wobei man zweckmäßig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet.

5

Als Reduktionsmittel können ferner besonders vorteilhaft komplexe Metallhydride, wie LiAlH_4 , NaBH_4 , Diisobutylaluminiumhydrid oder $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie BF_3 , AlCl_3 oder LiBr . Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan sowie Kohlenwasserstoffe wie Benzol. Für eine Reduktion mit NaBH_4 sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet. Nach diesen Methoden reduziert man vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und $+150^\circ$, insbesondere zwischen etwa 0 und etwa 100° .

10

15

Besonders vorteilhaft lassen sich $-\text{CO}-$ Gruppen in Säureamiden (z.B. solchen der Formel VI, worin L eine $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CO}-$ Gruppe bedeutet) mit LiAlH_4 in THF bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 66° zu CH_2 -Gruppen reduzieren. Dabei können in 1-Stellung des Indolring befindliche Arylsulfonyl-Schutzgruppen gleichzeitig reduktiv abgespalten werden. N-Benzylgruppen können reduktiv mit Natrium im flüssigem Ammoniak abgespalten werden.

20

25

Es ist ferner möglich, eine oder mehrere Carbonylgruppen nach der Methode von Wolff-Kishner zu CH_2 -Gruppen zu reduzieren, z.B. durch Behandlung mit wasserfreiem Hydrazin in absolutem Ethanol unter Druck bei Temperaturen zwischen etwa 150 und 250° . Als Katalysator wird vorteilhaft Natriumalkoholat verwendet. Die Reduktion kann auch nach der Methode von Huang-Minlon variiert werden, indem man mit Hydrazinhydrat in einem hochsiedenden, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Diethylenglykol oder Triethylenglykol, in Gegenwart von Alkali, wie Natriumhydroxid, umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird in der Regel etwa 3-4 Stunden gekocht.

30

35

Anschließend wird das Wasser abdestilliert und das gebildete Hydrazon bei Temperaturen bis zu etwa 200° zersetzt. Die Wolff-Kishner-Reduktion kann auch bei Raumtemperatur in Dimethylsulfoxid mit Hydrazin ausgeführt werden.

5

Darüber hinaus ist es möglich, bestimmte Reduktionen durch Verwendung von H₂-Gas unter katalytischer Wirkung von Übergangsmetallen, wie z.B. Raney-Ni oder Pd durchzuführen. Man kann auf diese Weise z.B. Cl, Br, I, SH oder in bestimmten Fällen auch OH-Gruppen durch Wasserstoff ersetzen. Ebenso können Nitrogruppen durch katalytische Hydrierung mit Pd/H₂ in Methanol in NH₂-Gruppen umgewandelt werden.

10

Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten, können zu den Verbindungen der Formel I solvolysiert, insbesondere hydrolysiert werden.

15

Die Ausgangsstoffe für die Solvolyse sind beispielsweise erhältlich durch Reaktion von IIIa mit Verbindungen, die der Formel II (X¹ = X) entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten. So können insbesondere 1-Acylindolderivate (entsprechend der Formel I, aber in 1-Stellung des Ind-Rests eine Acylgruppe enthaltend, vorzugsweise eine Alkoxycarbonyl-, Alkanoyl-, Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 C-Atomen, wie Methan-, Benzol- oder p-Toluolsulfonyl) zu den entsprechenden in der 1-Stellung des Indolringes unsubstituierten Indolderivaten hydrolysiert werden, z.B. in saurem, besser in neutralem oder alkalischem Medium bei Temperaturen zwischen 0 und 200°. Als Basen verwendet man zweckmäßig Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Ammoniak. Als Lösungsmittel wählt man vorzugsweise Wasser; niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol; Ether wie THF, Dioxan; Sulfone wie Tetramethylensulfon; oder deren Gemische, besonders die Wasser enthaltenden Gemische. Eine Hydrolyse kann auch bereits beim Behandeln mit Wasser allein erfolgen, insbesondere in der Siedehitze.

20

25

30

35

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umwandeln.

5 Verbindungen der Formel I, worin Ind einen durch CO-R¹ substituierten Indol-3-yl-rest bedeutet, können durch Derivatisierung entsprechender Carboxy-indol-3-yl-Verbindungen erhalten werden. Man kann z.B. die Säuren mit entsprechenden Alkoholen oder Alkoholaten unter Verwendung an sich bekannter Methoden verestern. Ferner ist es möglich, Säuren oder Ester mit primären oder sekundären Aminen zu amidieren. Bevorzugt ist die
10 Umsetzung der freien Carbonsäure mit dem Amin unter den Bedingungen einer Peptidsynthese. Diese Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Di-
15 phenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40°, vorzugsweise zwischen 0 und
20 30°. Anstelle der Säure bzw. des Amids können auch reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z.B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Säuren können auch in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z.B. durch Zusatz von 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid.
25

Weiterhin kann man cyan-substituierte Indol-3-yl-reste zu Carboxy-indol-3-yl- oder Carboxamido-indol-3-yl-resten hydrolysieren.

30 Besonders günstig ist es aber auch in umgekehrter Weise, durch Wasserabspaltung, ausgehend von den Amidinen, z.B. mittels Trichloracetylchlorid/Et₃N [Synthesis (2), 184, (1985)] oder mit POCl₃ (J. Org. Chem. 26, 1003 (1961)), die Nitrile herzustellen.

35

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffe(n) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze. Diese Zubereitungen

können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierung- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet werden. Sie eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Spannungszuständen, Depressionen und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z.B. mit α -Methyldopa). Ferner können die Verbindungen in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung finden, z.B. zur Therapie von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation, weiterhin zur Prophylaxe und Therapie cerebraler Störungen (z.B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnlich wie gewisse Ergot-Alkaloide und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z.B. Bromocriptin, Dihydroergocornin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei insbesondere für die Verwendung als Migränemittel in Betracht; für die übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Temperaturen sind in °C angegeben. Rf-Werte wurden dünnschichtchromatographisch an Kieselgel erhalten.

Beispiel 1

Man löst 1,8 g 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-indol [erhältlich durch Diazotierung von p-Methoxyanilin, Umsetzung mit Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester nach Japp-Klingemann zu 4-(2-Carbethoxy-indol-3-yl)-buttersäure, Verseifung, Decarboxylierung, Reduktion mit LiAlH_4 und Reaktion mit SOCl_2] sowie 1,9 g 1-(2-Hydroxymethyl-benzofuran-5-yl)-piperazin [erhältlich durch Umsetzung von N,N-Bis-(2-chlorethyl)-amin mit 2-Hydroxymethyl-5-amino-benzofuran] in 200 ml Acetonitril und rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-hydroxymethyl-benzofuran-5-yl)-piperazin, F. 159°.

Analog erhält man durch Umsetzung

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-indol mit 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin:

5 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin, F. 111-112°;

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-hydroxy-indol mit 1-(Chroman-6-yl)-piperazin:

10 1-[4-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin,
F. 220-222°;

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-indol mit 1-(Chroman-6-yl)-piperazin:

15 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin,
F. 129-130°;

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-indolcarbonsäuremethylester mit 1-(Chroman-6-yl)-piperazin:

20 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-indolcarbonsäureethylester mit 1-(Benzo-furan-5-yl)-piperazin:

25 1-[4-(5-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-indol mit 1-(Benzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

30 von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxycarbonyl-indol mit 1-(Chromen-4-on-6-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin;

35 von 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyan-indol mit 1-(Chromen-4-on-6-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin;

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-chlor-indol mit 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Chlor-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin;

5

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxycarbonyl-indol mit 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin;

10

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxycarbonyl-indol mit 4-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-piperidin:

1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperidin;

15

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxycarbonyl-indol mit 4-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin:

1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin;

20

von 3-(4-Chlorbutyl)-5,6-dimethoxy-indol mit 1-(Chroman-6-yl)-piperazin:

1-[4-(5,6-Dimethoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

25

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyan-indol mit 1-(2-Carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin;

30

von 3-(4-Chlorbutyl)-6-fluor-indol mit 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(6-Fluor-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin.

35

Beispiel 2

Man kocht 1,8 g 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin [erhältlich nach Beispiel 1] 0,5 Std. mit 100 ml 2n ethanolischer KOH, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-chroman-6-yl-piperazin.

Analog erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester ausgehend

von 1-[4-(5-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

von 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin;

von 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin;

von 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin;

von 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin:

1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin.

Beispiel 3

2,8 g 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzo-furan-5-yl)-
piperazin werden in 100 ml N-Methylpyrrolidin suspendiert. Anschließend
5 fügt man 3,2 g 2-Chlor-1-methyl-pyridiniummethansulfonat hinzu und rührt
bei Raumtemperatur 12 Stunden. In die entstandene Lösung leitet man bis
zur Sättigung getrocknetes NH₃-Gas ein und rührt erneut 10 Stunden. Nach
üblicher Aufarbeitung erhält man 1-[4-(5-Carbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-
(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin.

10

Analog erhält man durch Amidierung der nachfolgenden Carbonsäuren mit
2-Chlor-1-methyl-pyridiniummethansulfonat:

aus 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
15 piperidin das

1-[4-(5-Carbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
piperidin, F. 155-157°;

aus 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
20 4-hydroxy-piperidin das

1-[4-(5-Carbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
4-hydroxy-piperidin, F. 69° (Zers.);

aus 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin das

25 1-[4-(5-Carbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin.

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man ausgehend von 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-
30 butyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin durch Umsetzung mit
2-Chlor-1-methyl-pyridiniummethansulfonat das 1-[4-(5-Cyan-indol-
3-yl)-butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin, F. 269-272°
(Hydrochlorid).

35

Beispiel 5

Ein Gemisch von 2,6 g 3-(2-Aminoethyl)-5-cyan-indol [erhältlich durch
Umsetzung von 5-Cyanindol mit 2-Chloracetylchlorid zu 3-(2-Chlor-
5
acetyl)-5-cyanindol, anschließende Reduktion mit Diboran, Umsetzung mit
Phthalimid und Hydrolyse] und einem Äquivalent 5-[N,N-Bis-(2-chlor-
ethyl)-amino]-benzofuran [erhältlich durch Umsetzung von 2-Chloracetyl-
chlorid mit 5-Aminobenzofuran und anschließende Reduktion mit Diboran]
in 40 ml Aceton und 40 ml Wasser wird 20 Stunden gekocht und danach wie
10
üblich aufgearbeitet. Man erhält 1-[2-(5-Cyan-indol-3-yl)-ethyl]-4-
(benzofuran-5-yl)-piperazin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 5-[N,N-Bis-(2-chlorethyl)-amino]-
benzofuran

15

mit 3-(4-Aminobutyl)-5-methoxymethyl-indol:

1-[4-(5-Methoxymethyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-
piperazin;

20

mit 3-(3-Aminopropyl)-5-hydroxy-indol:

1-[3-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-propyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

mit 3-(2-Aminoethyl)-5-methoxy-indol:

1-[2-(5-Methoxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

25

mit 3-(3-Aminopropyl)-5-indolcarbonsäuremethylester:

1-[3-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-propyl]-4-(benzofuran-5-yl)-
piperazin;

30

mit 3-(2-Aminoethyl)-5-indolcarbonsäureethylester:

1-[2-(5-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl)-ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)-
piperazin;

35

mit 3-(4-Aminobutyl)-5-fluor-indol:

1-[4-(5-Fluor-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin.

mit 3-(3-Aminopropyl)-5-cyan-indol:

1-[3-(5-Cyan-indol-3-yl)-propyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin.

5 Beispiel 6

10 Analog Beispiel 5 erhält man durch Umsetzung von von 3,2 g 3-(2-Aminoethyl)-5-methoxy-indol mit 1,3 Äquivalenten 6-[N,N-Bis-(2-chlorethyl)-amino]-chroman [erhältlich durch Umsetzung von 2-Chloracetyl-chlorid mit 6-Aminochroman und anschließende Reduktion mit Diboran] das 1-[2-(5-Methoxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin.

15 Analog erhält man durch Umsetzung von 6-[N,N-Bis-(2-chlorethyl)-amino]-chroman

15

mit 3-(4-Aminobutyl)-5-methoxymethyl-indol:

1-[4-(5-Methoxymethyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

mit 3-(3-Aminopropyl)-5-hydroxy-indol:

20

1-[3-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-propyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

mit 3-(2-Aminoethyl)-5-methoxy-indol:

1-[2-(5-Methoxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

25

mit 3-(3-Aminopropyl)-5-indolcarbonsäuremethylester:

1-[3-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-propyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

mit 3-(2-Aminoethyl)-5-indolcarbonsäureethylester:

30

1-[2-(5-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl)-ethyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

mit 3-(4-Aminobutyl)-5-fluor-indol:

1-[4-(5-Fluor-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin.

35

mit 3-(3-Aminopropyl)-5-cyan-indol:

1-[3-(5-Cyan-indol-3-yl)-propyl]-4-(2-carboxy-chroman-6-yl)-
piperazin.

5 **Beispiel 7**

10 Eine Lösung von 3,9 g 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydro-
benzofuran-5-yl)-piperazin in 250 ml DMF wird mit 1 g N-Methylmor-
pholin versetzt. Unter Rühren gibt man eine Lösung von einem Äquivalent
15 tert.-Butylamin in 5 ml DMF, 1,3 g 1-Hydroxybenztriazol sowie eine
Lösung von 1,9 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydro-
chlorid in 20 ml DMF hinzu. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur und
dampft das Filtrat ein. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1-[4-(5-N-
tert.-Butylcarbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
15 piperazin.

Analog erhält man durch Umsetzung mit tert.-Butylamin ausgehend

20 von 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin:
1-[4-(5-N-tert.-Butylcarbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-
piperazin;

25 von 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-
piperazin:
1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-N-tert.-butyl-carbamoyl-benzo-
furan-5-yl)-piperazin.

Beispiel 8

30 Eine Gemisch von 2,1 g 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-
6-yl)-piperazin [herstellbar nach Beispiel 1], 1,8 g Pyridinhydrochlorid
sowie 50 ml Pyridin wird 3 Stunden gekocht. Man kühlt ab, dampft ein,
arbeitet wie üblich auf und erhält 1-[4-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-butyl]-
4-(chroman-6-yl)-piperazin, F. 220-222°.

35

Analog erhält man

aus 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
piperazin:

5 1-[4-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-
piperazin;

aus 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin:

10 1-[4-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

aus 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-
piperazin:

15 1-[4-(5-Hydroxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-
piperazin;

aus

1-[4-(5-Methoxymethyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin:

20 1-[4-(5-Hydroxymethyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-
piperazin;

aus 1-[2-(5-Methoxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[2-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

aus 1-[2-(5-Methoxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin:

25 1-[2-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin.

Beispiel 9

30 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyan-indol
[erhältlich durch Umsetzung von 5-Cyanindol mit 4-Chlorbutyrylchlorid zu
3-(4-Chlorbutyryl)-5-methoxyindol und anschließende Reduktion mit
NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂] durch Umsetzung mit 1-(2-Ethoxycarbonyl-
benzofuran-5-yl)-piperazin [erhältlich durch Umsetzung von N,N-Bis-
35 (2-chlorethyl)-amin mit 2-Ethoxycarbonyl-5-amino-benzofuran] nach

üblicher Aufarbeitung das 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-ethoxy-carbonyl-benzofuran-5-yl)-piperazin, F. 221-223° (Dihydrochlorid).

Analog erhält man durch Umsetzung

5

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-indol mit 1-(2-Cyanbenzofuran-5-yl)-piperazin:

1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-cyanbenzofuran-5-yl)-piperazin;

10

von 3-(4-Chlorbutyl)-5,6-dimethoxy-indol mit 1-(Chroman-6-yl)-piperazin:
1-[4-(5,6-Dimethoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

15

von 3-(4-Chlorbutyl)-5,6-difluor-indol mit 1-(Chroman-6-yl)-piperazin:
1-[4-(5,6-Difluor-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

20

von 3-(4-Chlorbutyl)-6-indolcarbonsäuremethylester mit 1-(Chroman-6-yl)-piperazin:
1-[4-(6-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

25

von 3-(3-Chlorpropyl)-6-indolcarbonsäureethylester mit 1-(2-Cyan-benzofuran-5-yl)-piperazin:
1-[3-(6-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl)-propyl]-4-(2-cyan-benzofuran-5-yl)-piperazin;

30

von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxy-indol mit 1-(2-N-Methylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin:
1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-N-methylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin;

35

von 3-(4-Chlorbutyl)-6-chlor-indol mit 1-(Chromen-4-on-6-yl)-piperazin:
1-[4-(6-Chlor-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin;

von 3-(2-Chlorethyl)-5-cyan-indol mit 1-(Chromen-4-on-6-yl)-piperazin:
1-[2-(5-Cyan-indol-3-yl)-ethyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin;

5 von 3-(2-Chlorethyl)-5,6-dichlor-indol mit 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin:
1-[2-(5,6-Dichlor-indol-3-yl)-ethyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin;

10 von 3-(4-Chlorbutyl)-5-methoxycarbonyl-indol mit 1-(2-Carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin:
1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin;

15 von 3-(2-Chlorethyl)-5-methoxycarbonyl-indol mit 4-(2-Carboxy-benzofuran-5-yl)-4-piperidin:
1-[2-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-ethyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin;

20 von 3-(4-Chlorbutyl)-6-methoxycarbonyl-indol mit 4-(3-Carboxy-benzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin:
1-[4-(6-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(3-carboxy-benzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin;

25 von 3-(4-Chlorbutyl)-7-methoxycarbonyl-indol mit 4-(3-Carboxy-benzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin:
1-[4-(7-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(3-carboxy-benzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin;

30 von 3-(4-Chlorbutyl)-5,6-dimethoxy-indol mit 1-(2-Carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin:
1-[4-(5,6-Dimethoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin.

Beispiel 10

Zu einer Suspension von 0,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF wird unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 3,6 g 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin in 40 ml THF tropfenweise zugegeben. Anschließend rührt man eine weitere Stunde bei 25°, fügt 20 ml verdünnte Natronlauge hinzu, filtriert und arbeitet das Filtrat wie üblich auf. Man erhält 1-[4-(5-Hydroxymethyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chromen-4-on-6-yl)-piperazin.

Analog erhält man durch Reduktion

von 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin das

1-[4-(5-Hydroxymethyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

von 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin das

1-[4-(5-Hydroxymethyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(benzofuran-5-yl)-piperazin;

von 1-[3-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-propyl]-4-(chroman-6-yl)-piperidin das

1-[3-(5-Hydroxymethyl-indol-3-yl)-propyl]-4-(chroman-6-yl)-piperidin;

von 1-[2-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-ethyl]-4-(chroman-6-yl)-piperidin das

1-[2-(5-Hydroxymethyl-indol-3-yl)-ethyl]-4-(chroman-6-yl)-piperidin.

Beispiel 11

In eine siedende Lösung von 2,5 g 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin in 50 ml absolutem Methanol wird

2 Stunden HCl-Gas eingeleitet. Anschließend kocht man eine weitere Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin.

5 Analog erhält man durch Veresterung

von 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin:

10 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxy-piperidin;

von 1-[4-(5-Carboxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin:

15 1-[4-(5-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;

von 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-carboxy-benzofuran-5-yl)-piperazin:

20 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-methoxycarbonyl-benzofuran-5-yl)-piperazin.

Beispiel A: Injektionsgläser

25 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

30 Man schmilzt ein Gemisch von 20 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

35

Beispiel C: Lösung

5 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

10

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

25

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

30

Beispiel H: Ampullen

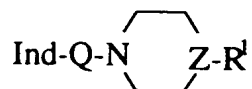
Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

35

Patentansprüche

1. Piperidin- und Piperazinderivate der Formel I

5



I,

worin

10

Ind einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach durch OH, OA, CN, Hal, COR² oder CH₂R² substituierten Indol-3-yl-rest,

15

R¹ unsubstituiertes oder einfach durch CN, CH₂OH, CH₂OA oder COR² substituiertes Benzofuran-5-yl bzw. 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl, Chroman-6-yl, Chroman-4-on-6-yl, 3-Chromen-6-yl oder Chromen-4-on-6-yl,

20

Q C_mH_{2m},

Z N oder CR³,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

25

Hal F, Cl, Br oder I,

R² OH, OA, NH₂, NHA oder NA₂,

30

R³ H, OH oder OA und

m 2, 3 oder 4

bedeuten,

35

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. (a) 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-hydroxymethylbenzofuran-5-yl)-piperazin;
- 5 (b) 1-[4-(5-Carbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-hydroxy-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperidin;
- (c) 1-[4-(5-Carbamoyl-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperidin;
- 10 (d) 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-piperazin;
- (e) 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-ethoxycarbonylbenzofuran-5-yl)-piperazin;
- 15 (f) 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin;
- (g) 1-[4-(5-Methoxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin;
- 20 (h) 1-[4-(5-Hydroxy-indol-3-yl)-butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazin.

3. Verfahren zur Herstellung von Piperazin- und Piperidinderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II
- 25

Ind-Q-X¹

II,

worin

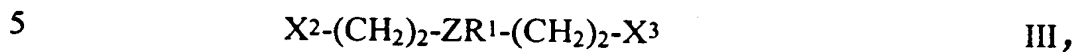
30 X¹ X oder NH₂ und

X Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeuten und

35

Ind und Q die angegebenen Bedeutungen haben.

mit einer Verbindung der Formel III



worin

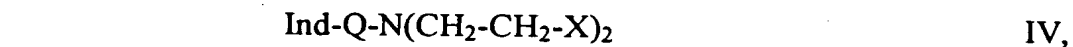
10 X^2 und X^3 gleich oder verschieden sein können und, falls $X^1 = NH_2$ ist,
jeweils X, andernfalls zusammen NH bedeuten und

Z und R^1 die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15

oder daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Z
gleich N bedeutet, eine Verbindung der Formel IV



worin X, Q und Ind die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer
Verbindung der Formel V



worin R^1 die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

30 oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die
jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder
mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätz-
liche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzie-
renden Mittel behandelt

35

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt

5

und/oder daß man gegebenenfalls eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine Gruppe Ind und/oder eine Gruppe R¹ in eine andere Gruppe Ind und/oder R¹ umwandelt und/oder daß man eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.

10

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

15

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

20

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.

25

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung von Krankheiten.

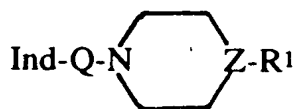
30

35

Zusammenfassung

Piperidin- und Piperazinderivate der Formel I

5



I,

worin

10

Ind einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach durch OH, OA, CN, Hal, COR² oder CH₂R² substituierten Indol-3-yl-rest,

15

R¹ unsubstituiertes oder einfach durch CN, CH₂OH, CH₂OA oder COR² substituiertes Benzofuran-5-yl bzw. 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl, Chroman-6-yl, Chroman-4-on-6-yl, 3-Chromen-6-yl oder Chromen-4-on-6-yl,

20

Q C_mH_{2m},

Z N oder CR³,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

25

Hal F, Cl, Br oder I,

R² OH, OA, NH₂, NHA oder NA₂,

30

R³ H, OH oder OA und

m 2, 3 oder 4

bedeuten,

35

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, zeigen Wirkungen auf das Zentralnervensystem.